

JAIMÉ TORTRAS VILELLA

380233



COAD

380233

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C.07</u> <u>A.61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

P A T E N T E
D E

I N V E N C I O N

a favor de PRODUCTOS FRUMTOST, S. A., de nacionalidad española, domiciliada en Barcelona, calle Suiza, 9, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES NICOTINILGLICERICOS", del cual son inventores Don Arturo Bladé Font y Don Santiago Aguilá Salomé.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención concierne la preparación de ésteres nicotínicos del glicerol, valiosos desde el punto de vista terapéutico por sus efectos hipolipidémicos y anticolesterolémicos.

5. La novedad de la presente invención consiste en la obtención de ésteres mononicotinil y dinicotinilglicéricos no descritos en la literatura, así como en la preparación del éster trinicotinilglicérico, éste último por procedimientos diferentes a los ya señalados en
10. la literatura (C.O. Badgett & C.F. Woodward, J.Am.Chem.Soc.

380233



69, (1947), 2097).

- Sabido es que el ácido nicotínico posee una marcada acción reductora de los niveles de colesterol y de triglicéridos en el plasma sanguíneo. El mecanismo de esta acción no se conoce exactamente aunque se sabe que el ácido nicotínico inhibe la liberación de ácidos grasos a partir de tejido adiposo. Las dosis normalmente administradas por vía oral son de 3 a 6 g. diarios y al inconveniente evidente que representan estas cantidades relativamente grandes de producto, se une el de los efectos secundarios que provoca algunas veces: prurito, enrojecimiento de la piel, hiperpigmentación, molestias gastrointestinales, alteraciones de la función hepática, etc. Estos efectos son afortunadamente reversibles pero se presentan en 10 a 18 % de los pacientes tratados con ácido nicotínico.
- 5.
- 10.
- 15.

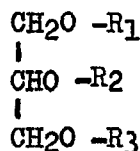
- Para evitar dichos inconvenientes se han utilizado con buenos resultados derivados del ácido nicotínico como son el alcohol nicotínico, (Z.N. Gaut & W.J.R. Taylor, J.Clin. Pharmacol. 8, (1968), p.370-376), y el tetranicotinato de pentaeritrol (K. Sigroth, Acta Med. Scand. 184, (1968), p. 269-273).
- 20.

- Por otra parte se ha descubierto recientemente que el glicerol tiene una acción inhibidora de la síntesis del colesterol (B.B. Migicovsky, Can.J.Biochem. 46, (1968), p. 859-863). No se ha podido explicar aún completamente el mecanismo de dicha inhibición "in vivo", aunque se sabe que "in vitro" actúa a nivel de la incorpora-
- 25.



ción de acetato en la etapa del ácido pre-mevalónico. Se ha comprobado en definitiva que en los animales de laboratorio el glicerol por vía oral presenta una acción hipocolesterolémica bien definida.

- 5. El objeto de la presente invención consiste en la obtención de ésteres del ácido nicotínico de fórmula general:



- 10.

donde R₁ y R₂ representan hidrógenos o radicales nicotínico, y R₃ un radical nicotínico.

- 15. Estos ésteres presentan, por vía oral o parenteral, una acción anticolesterolémica interesante y pueden utilizarse para combatir estados hiperlipidémicos, hipercolesterolémicos, arterioscleróticos, y en general aquellas alteraciones orgánicas en las que se observa un elevado nivel plasmático de triglicéridos y de colesterol.

- 20. Constituyen además productos útiles para prevenir la aparición de arterosclerosis provocada por el colesterol y todas las manifestaciones asociadas con ella, especialmente las cardíacas.

- 25. Comparados con el ácido nicotínico, los ésteres mencionados son mejor tolerados, pues presentan muchos menos efectos secundarios que los que provoca la administración de ácido nicotínico solo. Ello se debe probablemente a la lenta liberación de ácido nicotínico en el organismo, por hidrólisis de estos ésteres. Teniendo en



cuenta que los mecanismos por los cuales el glicerol y el ácido nicotínico ejercen las acciones señaladas son diferentes y que las proporciones de ácido nicotínico y de glicerol en los distintos ésteres son también diferentes, es posible administrar uno u otro de dichos ésteres y determinar experimentalmente para cada paciente el éster que ejerce la mejor acción antiolesterolémica e hipolipidémica.

5.

10.

15.

20.

El procedimiento de preparación de estos ésteres consiste en hacer reaccionar al ácido nicotínico o derivados del ácido nicotínico, tales como sus ésteres alcohólicos de bajo peso molecular, sus ésteres activos como el cianometílico, o-nitrofenílico, p-nitrofenílico, tiofenílico, etc., el cloruro de ácido, el clorhidrato de cloruro de ácido, el anhídrido, los anhídridos mixtos formados con cloroformatos de alcohol, los anhídridos mixtos formados con cloruros de ácidos alifáticos ramificados como el trimetilacético, el isovaleriánico o el dietilacético, etc. con glicerol, en proporciones adecuadas, para obtener el éster deseado.

25.

Habiendo obtenido un solo éster mononicotínico y un solo éster dicotínico se les supone derivados, el primero, de la esterificación de un solo grupo $-CH_2OH$ y el segundo, de la esterificación de los dos grupos $-CH_2OH$ del glicerol.

De algunas de estas reacciones es posible separar más de un éster nicotínico, lo que constituye una ventaja al poder aprovechar una sola operación química para la



obtención de dos o más productos farmacológicamente valiosos.

5. En las reacciones del ácido nicotínico o sus ésteres alcohólicos de bajo peso molecular con el glicerol, conviene trabajar a temperaturas cercanas a los 200°, en ausencia de disolventes y en presencia de catalizadores de esterificación o transesterificación según el caso. Entre los catalizadores de esterificación pueden utilizarse ventajosamente los ácidos p-toluensulfónico o sulfosalicílico. Para las transesterificaciones pueden emplearse los catalizadores ácidos mencionados o los catalizadores alcalinos como los acetatos de sodio o potasio anhidros, el metilato o etilato sódicos o potásicos, etc.
- 10.
15. Con los demás derivados del ácido nicotínico mencionados anteriormente las reacciones pueden realizarse a temperaturas comprendidas entre 0 y 90° según el reactivo empleado y en el seno de uno de los disolventes generalmente recomendados para las esterificaciones, como
20. el cloruro de metileno, la dimetilformamida, el tetrahidrofurano, el dioxano, el acetato de etilo, los éteres, la acetona, etc. y en presencia de una amina apropiada como la piridina o la N-dimetilanilina, cuando como producto secundario de la reacción se libere un ácido orgánico o inorgánico.
- 25.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención, sin por ello limitarla:

Ejemplo 1

380233



Mononicotinato de glicerilo

5. Se calienta una mezcla de 1,230 g. de nicotinato de metilo, 2,00 g. de glicerol anhidro y 10 mg. de acetato de sodio anhidro a 190-200° durante 10 minutos. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se añaden 3 volúmenes de solución saturada de cloruro sódico y se extrae repetidas veces con acetato de etilo.

10. Se reúnen los extractos y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se concentran al vacío y la solución concentrada se deja cristalizar a temperatura ambiente. El producto se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca al aire. Se obtienen así 0,250 g. de mononicotinato de glicerilo de p.f. 90°. El análisis de Nitrógeno da 7,6 %, siendo el porcentaje teórico de 7.1

15. Ejemplo 2

Dinicotinato de glicerilo.

20. Se calienta una mezcla de 3,0 g. de ácido nicotínico, 1,0 g. de glicerol anhidro y 30 mg. de ácido p-toluensulfónico a 200-210° durante 2 horas. Se obtiene una disolución negra que al enfriarse solidifica. Se le añaden 4 volúmenes de disolución saturada de cloruro sódico, 3 volúmenes de cloroformo y carbonato sódico sólido hasta pH débilmente alcalino. Se agita hasta disolver todos los productos sólidos, Se decolora con carbón, decanta la fase orgánica y extrae repetidas veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se reúnen, vuelven a decolorar con carbón y concentran a sequedad al vacío.

25.

El residuo se disuelve en acetato de etilo y



- se deja cristalizar durante 24 horas a temperatura ambiente, obteniendo así el dinicotinato de glicerilo en forma de cristales de color marrón oscuro, p.f. 120-122°. Por recristalización en cloruro de metileno-éter isopropílico se obtiene un producto casi blanco de p.f. 124-125°.
- 5.

Ejemplo 3

Preparación simultánea del dinicotinato de glicerilo y del trinicotinato de glicerilo

- a) Dinicotinato de glicerilo.-- Se añade una disolución de 0,750 g. de glicerol anhidro en 5 cc. de piridina y 2 cc. de dimetilformamida, a 2,5 g. de cloruro de nicotilo. Se calienta después la mezcla a 90° durante dos horas agitando electromagnéticamente y se deja una noche a temperatura ambiente. Se diluye con 26 cc. de solución saturada de bicarbonato sódico sólido, y por adición de carbonato sódico sólido, se lleva la solución a pH débilmente alcalino. La solución se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad al vacío para eliminar completamente los residuos de piridina. Del residuo, disuelto en cloruro de metileno y tratado con éter isopropílico, cristaliza el dinicotinato de glicerilo de p.f. 120°. La recristalización del éster bruto en cloruro de metileno-éter isopropílico, rinde un producto blanco de p.f. 124-125°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

El análisis de N da un % de 9.30, siendo el teórico de 9.27 %

b) Trinicotinato de glicerilo.-- Después de ha-



ber separado por filtración el dinicotinato bruto, se evapora a sequedad el filtrado y se disuelve el residuo en éter etílico. Cristaliza al poco tiempo el triéster que purificado tiene un p.f. de 87°

5. Ejemplo 4

Trinicotinato de glicerilo: (A partir de cloruro de nicotínilo)

10. Se tratan 6.9 g. de cloruro de nicotínilo con 0,750 g. de glicerol anhidro disuelto en 10 cc. de piridina y 5 cc. de dimetilformamida. Se calienta dos horas a 90° agitando electromagnéticamente y se deja después 48 horas a temperatura ambiente.

15. La mezcla reaccionante se diluye con 30 cc. de solución saturada de bicarbonato sódico, y por adición de carbonato sódico sólido se lleva a pH débilmente alcalino. Se extrae 5 veces con acetato de etilo que se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad al vacío.

20. El residuo se disuelve en éter etílico y se deja cristalizar. Se obtienen 2,75 g. de trinicotinato de glicerilo de p.f. 87°. La literatura (C.O. Badgett & C. F. Woodward, J.Am.Chem.Soc. 69, 2907, (1947), señala un p.f. de 87.8-88.8°

25. Después de purificado por recristalización con cloruro de metileno-éter isopropílico, el triéster funde a 87-88° y su contenido de Nitrógeno es de 10,1% comparado con el teórico que es de 10,31 %

Ejemplo 5

- 9 380233



Trinicotinato de glicerilo: (A partir del anhídrido mixto de los ácidos nicotínico e isovaleriánico)

- Se procede como en el ejemplo 4 pero utilizando 7,0 g. del anhídrido mixto de los ácidos nicotínico e isovaleriánico para 0,750 g. de glicerol anhidro.
- 5.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1) Procedimiento para la obtención de ésteres nicotinilglicéricos, de fórmula general:



- donde R₁ y R₂ pueden representar hidrógenos o radicales nicotinilo, y R₃ representa un radical nicotinilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar glicerol anhidro con nicotinatos de alcohol de bajo peso molecular, como el nicotinato de metilo o de etilo, en presencia o no de un catalizador de transesterificación, como el ácido p-toluensulfónico, o el acetato sódico o potásico anhidros, el metilato o etilato sódico o potásico, en ausencia de solventes y a temperaturas cercanas a los 200°.
- 15.
- 20.

380233

30 MAY.



5. 2) Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por realizarse la reacción entre el glicerol anhidro y el ácido nicotínico a temperaturas cercanas a los 200°, en ausencia de solventes y en presencia de catalizadores ácidos orgánicos, como el ácido p-toluen-sulfónico o el ácido sulfosalicílico.

10. 3) Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacer reaccionar el glicerol anhidro con el anhídrido del ácido nicotínico en proporciones adecuadas para obtener, según se desee, un éster mononicotinilglicérico de p.f. 90°, un éster dinicotinilglicérico de p.f. 124°, una mezcla separable de los dos, o una mezcla separable del éster dinicotínico mencionado con el éster trinicotinilglicérico.

15. 4) Procedimiento según la reivindicación 3), caracterizado por realizarse la reacción de esterificación del glicerol anhidro por medio del cloruro de nicotinilo o su clorhidrato, en lugar del anhídrido del ácido nicotínico.

20. 5) Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por emplearse como agentes de esterificación del glicerol anhidro, los anhídridos mixtos del ácido nicotínico formados por reacción de éste con cloroformatos de alcohol, como el cloroformiato de etilo, isopropilo, isobutilo o sec-butilo.

25.

6) Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por emplearse como agentes de esterificación del glicerol anhidro los anhídridos mixtos del ácido

380233 30 MAY.



nicotínico formados por reacción de éste con cloruros alifáticos ramificados, como el dietilacético, el trimetilacético, o el isovaleriano.

5. 7) Procedimiento según las reivindicaciones 3) a 6), caracterizado por realizarse las reacciones en un solvente adecuado, como la dimetilformamida, la acetona, el tetrahydrofurano, el dioxano, el acetato de etilo, el cloruro de metileno, el éter etílico, etc., en presencia de piridina, N-dimetilanilina o alguna otra amina terciaria apropiada.
- 10.

8) Procedimiento según las reivindicaciones 3) a 7), caracterizado por realizarse las reacciones entre temperaturas de 0 a 90°.

15. 9) Procedimiento según las reivindicaciones 1), 2) y 5) a 8), caracterizado por el hecho de hacer reaccionar el glicerol anhidro con el ácido nicotínico o los derivados en ellas mencionados, en proporciones adecuadas para obtener, según se desee, un éster mononicotinilglicérico de p.f. 90°, un éster dinicotilglicérico de p.f. 124°, el éster tricotinilglicérico o incluso mezclas separables de 2 de dichos ésteres.
- 20.

10) Procedimiento para la obtención de ésteres nicotinilglicéricos.

380233

30 MAY.



La presente memoria consta de doce hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Madrid, a 30 de mayo de 1970.

PRODUCTOS FRUMTOST, S. A.

p.a.

J. TORTRAS
E.P.